



ISSN 2674-8169

*This work is licensed under an international
creative commons attribution 4.0 license.*

DOI (CROSRREF)

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2020v2n2p13-31>

AFFILIATED INSTITUTION

1- Cirurgião Plástico formado pelo Serviço de Cirurgia Plástica Oswaldo Cruz; Membro Associado da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino (IBRAPE).

2- Divisão de Cirurgia Plástica, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo

3- Chefe da Unidade de Plástico Reconstrutiva, Departamento de Estética, Cirurgia Maxilo-Facial e Queimaduras do Centro Hospitalar de São João - Porto-Portugal

4- Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional e Divisão de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo

KEY WORDS

Silicone; Silicone mamário; Doença do silicone mamário.

Marco Aurélio Guidugli dos Santos¹; Elvio Bueno Garcia²; José Manuel Amarante³; Daniela Francescato Veiga⁴

Corresponding Author: [Marco Aurélio Guidugli dos Santos¹](#)

SYSTEMATIC REVIEW

Controvérsia sobre a Doença do Implante de Silicone Mamário: Uma revisão sistemática sobre o tema.

Introdução: Atualmente, existem evidências esmagadoras para apoiar a segurança dos implantes mamários de silicone. A decisão obter, manter ou remover os implantes mamários é escolha da paciente. Se uma paciente optar por remover os implantes mamários, é importante encontrar um cirurgião plástico certificado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica.

Objetivos: O objetivo deste artigo é apresentar o estado atual das evidências científicas relacionadas à segurança dos implantes mamários de silicone. Os estudos em andamento são fortemente incentivados em todas as áreas, da detecção do câncer à doença auto-imune, cabendo ao profissional cirurgião plástico (a), o esforço necessário para melhorar a segurança, a conscientização e a educação do paciente.

Metodologia: Foi pesquisado o termo “Silicone Implant Illness” nos portais de indexação Google Acadêmico, Scopus e Web of Sciences e foram selecionados 102 artigos com maior fator de impacto e citações.

Conclusão: Até o presente momento, não existem estudos concretos ou baseados em evidências ou dados revisados por pares sobre a formação de uma nova síndrome.

Controversy over Breast Implant Disease: A systematic review on the topic.

Abstract

Introduction: Currently, there is overwhelming evidence to support the safety of silicone breast implants. The decision to obtain, maintain or remove breast implants is the patient's choice. If a patient chooses to remove breast implants, it is important to find a plastic surgeon certified by the Brazilian Society of Plastic Surgery.

Objectives: The purpose of this article is to present the current state of scientific evidence related to the safety of silicone breast implants. Ongoing studies are strongly encouraged in all areas, from cancer detection to autoimmune disease, with the plastic surgeon (a) being responsible for the effort required to improve patient safety, awareness and education.

Methodology: The term “Silicone Implant Illness” was searched on the Google Scholar, Scopus and Web of Sciences indexing portals and 102 articles with the highest impact factor and citations were selected.

Conclusion: To date, there are no concrete or evidence-based studies or peer-reviewed data on the formation of a new syndrome.

Key words: Silicone; Breast silicone; Breast silicone disease.

INTRODUCTION

Os implantes preenchidos com gel de silicone foram aprovados pela primeira vez pela Food and Drug Administration dos EUA em 1962 [1]. Desde então, poucos dispositivos médicos foram estudados tão de perto quanto à segurança e aos resultados adversos associados. Apesar de várias gerações de invólucros de implantes e preenchimentos de gel, os componentes básicos permanecem como originalmente projetados [2,3]

Na década de 1980, à medida que a preocupação do consumidor com a segurança dos implantes mamários de silicone aumentava, o novo sistema de vigilância da US Food and Drug Administration começou a identificar complicações locais associadas aos implantes de silicone, além de vários relatos de casos publicados que descreviam uma associação entre câncer e distúrbios do tecido conjuntivo em pacientes com esses dispositivos [4]. A mais de 60 anos, há controvérsias quanto à segurança desses dispositivos, com mais de 400 relatórios sobre várias condições de saúde associadas a implantes mamários [5].

Por fim, em 1992, a Food and Drug Administration dos EUA determinou que os fabricantes de implantes de silicone não haviam fornecido dados suficientes para atender adequadamente às preocupações dos consumidores, e os implantes de silicone foram removidos do mercado. Em seu retorno, a Food and Drug Administration dos EUA exigiu que todos os principais fabricantes de implantes mamários realizassem estudos básicos para avaliar os perfis gerais de segurança dos implantes [6-10]. Sete anos após a moratória da US Food and Drug Administration nos implantes de silicone, o Instituto de Medicina divulgou um relatório detalhado da literatura atual intitulada *Segurança dos implantes mamários de silicone*, que finalmente concluíram que as complicações locais eram uma das principais preocupações e que, para comentar definitivamente doenças sistêmicas, como câncer ou doenças autoimunes, eram necessários mais estudos, pois havia atualmente uma escassez de estudos significativos e bem controlados [4].

O relatório do Institute of Medicine foi o primeiro passo para o retorno dos implantes mamários de silicone e foi fundamental para esclarecer as evidências científicas e identificar lacunas de informações sobre a segurança desses dispositivos. Desde o seu retorno, há uma extensa pesquisa em andamento sobre sua segurança, que é em parte atribuível à estipulação da US Food and Drug Administration de que os dois fabricantes de implantes mamários de silicone da época, Allergan plc (Dublin, Irlanda) e Mentor Corp. (Minneapolis, Minn.) [11], conduzem grandes estudos pós-aprovação para garantir que esses riscos potenciais a longo prazo não passem despercebidos [12].

A extensão de nosso conhecimento sobre questões de segurança anteriores aumentou desde a decisão da US Food and Drug Administration de remover os implantes mamários de silicone

Controvérsia sobre a Doença do Implante de Silicone Mamário: Uma revisão sistemática sobre o tema do mercado [4]. É nossa responsabilidade, como cirurgiões plásticos, responsabilizar a indústria e os outros pelo cuidado de nossos pacientes, aumentando a conscientização sobre as práticas baseadas em evidências [12,14,15]. Este artigo analisa a literatura atual sobre a segurança dos implantes mamários de silicone e as preocupações que permanecem sobre esses dispositivos à luz das mídias sociais e dos consumidores recentes sobre a possível existência de uma síndrome de “doença do implante de silicone”, uma entidade que atualmente não possui definição clara, mas foi popularizada pelos prestadores de serviços de saúde e pela mídia.

LITERATURE REVIEW

CÂNCER

A preocupação com a potencial carcinogenicidade dos implantes mamários de silicone foi inicialmente despertada após a publicação de uma série de casos descrevendo três mulheres com implantes mamários diagnosticados com linfoma cutâneo de células T em 1995 [16,17]. Até a presente data, havia uma infinidade de estudos investigando a associação potencial entre esses dispositivos e malignidade; a maioria possui tamanho amostral adequado e acompanhamento a longo prazo (Tabela 1) [12,18-34].

Tabela 1: Estudos que investigam a associação entre implantes mamários e malignidade

Estudo	País	Tipo de Estudo	Amostra	Acompanhamento	Conclusão do estudo	Financiamento
Gabriel et al., 1994	United States	Retrospective cohort	749	Average, 7.8 yr	No association with CTD or other systemic disorders	Independent
Bryant et al., 1995	Canada	Retrospective cohort	Not stated	Not stated	Risk of breast cancer not higher or lower than the general population	Independent
Brinton et al., 1996	United States	Case control	2,174	Not stated	Are not associated with breast cancer and do not delay breast cancer detection	Independent
Deapen et al., 1997	United States	Retrospective cohort	3182	Average, 14.4 yr	Breast cancer risk at or below the expected rate	Industry-funded
Kern et al., 1997	United States	Retrospective cohort	680	Average, 4.6 yr	Not associated with increased risk of breast or nonbreast cancer	Industry-funded
McLaughlin et al., 1998	Sweden	Retrospective cohort	3473	Average, 10 yr	No increased risk of cancer	Independent
Brinton et al., 2000	United States	Retrospective cohort	13,488	Not stated	Do not alter risk of breast cancer	Independent
Mellemkjaer, 2000	Denmark	Retrospective cohort	1653	Not stated	Cancer risk not increased	Information not found
Brinton et al., 2001	United States	Retrospective cohort	13,488	Average, 12 yr	Increased risk of cancers of the stomach, cervix, vulva, brain, and leukemia	Independent
Pukkala et al., 2002	Finland	Retrospective cohort	2171	Maximum, 29 yr	Are not a cause of cancer and do not delay breast cancer detection	Information not found
Breiting et al., 2004	Denmark	Retrospective cohort	190	Average, 19 yr	Associated with local complications but no systemic illness	Industry-funded
Friis et al., 2006	Denmark	Retrospective cohort	2763	Maximum, 30 yr	Are not carcinogenic	Industry-funded
McLaughlin et al., 2007	Sweden	Retrospective cohort	3486	Average, 18.4 yr	No increased risk of any cancer type	Industry-funded
Brisson et al., 2006	Canada	Retrospective cohort	24,558	Not stated	No increased long-term risk of developing cancer	Independent
Balk and Raman, 2016	United States	Systematic review	32 studies	Not stated	Statistical associations for increased risk of lung cancer, rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, and Raynaud phenomenon compared with general population	Independent
Coroneos et al., 2018	United States	Prospective cohort	55,000 Allergan; 44,997 Mentor	7 yr	Both companies independently found an association with CTD	Independent

CTD, connective tissue disease.

Studies Investigating the Potential Association between Breast Implants and Malignancy

Até o momento, existem dados extensos que refutam qualquer associação entre esses dispositivos e um aumento da incidência de câncer de mama, pois muitos estudos demonstraram que esses pacientes apresentam menor incidência de câncer de mama primário [19-39]. Alguns artigos afirmam uma redução de risco entre 10 e 50% [40]. Em 1999, a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer publicou um relatório afirmando que havia evidências para apoiar a falta de carcinogenicidade da mama em mulheres com implantes mamários de silicone [36], e isso foi posteriormente apoiado pelo Comitê do Instituto de Medicina sobre a segurança da mama em silicone Implantes [41]. Publicações recentes que examinam a incidência de câncer de mama em pacientes com implantes mamários de silicone incluem uma meta-análise de Noels et al [39]. que analisaram resultados de 17 artigos publicados anteriormente. Por fim, os autores descobriram que os implantes mamários não estão associados a um aumento da incidência de câncer de mama, e um artigo de revisão de 2016 de Balk e Raman [31] confirmou esses achados.

Alguns relatórios descrevem um risco aumentado de câncer entre pacientes com implantes estéticos de mama, incluindo cérebro, cervical, vulvar e pulmão, além de câncer de pele sem melanoma [4,12,42]. No entanto, os dados não apoiam os implantes mamários como responsáveis por esses achados [4,13,43]. Entre 1999 e 2005, vários conselhos de revisão científica independentes concluíram que não há risco excessivo de câncer de qualquer tipo em mulheres com implantes mamários de silicone [13,35,41]. Desde a publicação desses relatórios consultivos [35,37], numerosos estudos foram realizados para quantificar melhor o risco de mama e outros tipos de câncer em mulheres com implantes mamários [12,31,38]. Muitos concluíram definitivamente que a incidência de câncer coincide com a da população em geral [27-30]. No entanto, em 2018, o maior estudo de segurança do paciente e resultados específicos de implantes para implantes mamários descobriram que pacientes com implantes de silicone Mentor tinham 1,54 vezes (IC 95%, 1,42 a 1,68 vezes) mais chances de desenvolver um diagnóstico de câncer comparado com a população em geral [12].

Brinton et al. relataram um leve excesso de câncer em pacientes com implantes mamários como resultado de um aumento estatisticamente significativo dos riscos de câncer cervical, vulvar, cerebral e leucemia em comparação com o público em geral. É importante reconhecer que os autores afirmam claramente que essa diferença observada é provavelmente atribuível ao viés de seleção e à falta de validação do diagnóstico de câncer [21]. Além disso, existem vários estudos epidemiológicos na literatura que descobriram que mulheres com implantes mamários apresentam diferentes demografias e estilo de vida e / ou características reprodutivas das pacientes em comparação com a população em geral que pode explicar esses achados.

Há uma ampla literatura sobre o risco de câncer no cérebro em pacientes com implantes mamários, incluindo vários estudos de incidência em larga escala [48] e cinco estudos de mortalidade.^{38, 49-51} Todos, exceto um estudo, falharam consistentemente em mostrar um

aumento da incidência de câncer no cérebro ou mortalidade por câncer no cérebro em pacientes com implantes mamários. Tais descobertas foram explicadas por evidências de que a doença metastática de locais distantes geralmente não se reflete na precisão diagnóstica dos atestados de óbito em pacientes que morrem como resultado de câncer no cérebro [48].

Desde o artigo original de McLaughlin et al. em 2007, que concluiu que não há evidências confiáveis para apoiar uma relação causal entre implantes mamários e câncer, boa parte da literatura sobre esse assunto permanece consistente. Isso é apoiado por um grande estudo observacional multicêntrico publicado em 2017 que analisou a segurança a longo prazo de mulheres com implantes mamários Natrelle redondos com gel de silicone. A população estudada de 55.279 mulheres, o que representou um conjunto de dados intermediários que mais tarde foi totalmente relatado por Coroneos et al. [12], não mostraram risco excessivo para qualquer diagnóstico de câncer, incluindo câncer cerebral, cervical / vulvar, pulmão ou mama [52]. A literatura recém-publicada encontrou uma incidência aumentada de melanoma em pacientes com implantes mamários Mentor em comparação com a população em geral [12].

Apesar de alguns relatos de aumento da incidência de câncer de pulmão em certas populações com implantes mamários, estudos que examinaram as características desses pacientes encontraram uma proporção elevada de fumantes, além de várias diferenças nas características do estilo de vida como os culpados mais prováveis.

LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS

Relatórios da comunidade científica sugeriram uma possível ligação entre o linfoma anaplásico quínase - linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) negativo e implantes mamários [4,37]. O relatório da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA de 2011 incluiu 17 artigos publicados entre 1997 e 2010 que representaram 34 pacientes com ALCL, uma forma rara de linfoma não-Hodgkin associado à forte expressão de CD30 [54]. Em 1997, Keech e Creech publicaram o relato de caso sentinela da ALCL associada a implantes mamários (BIA) [55]. Desde então, mais de 170 casos foram registrados [56], e de acordo com vários artigos publicados recentemente, incluindo uma atualização da Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA em 2018, 414 casos de BIA-ALCL foram relatados pela Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA nos últimos 10 anos, incluindo nove mortes, mais da metade das quais em pacientes que foram reconstruídas após o tratamento do câncer de mama [57,58].

Um artigo recente de 2017 intitulado "Epidemiologia dos EUA de linfoma anaplásico associado a implantes mamários" relatou uma incidência que varia entre um em 3800 e um em cada 30.000 casos por 100.000 mulheres com próteses de mama por ano [59]. É importante reconhecer que, embora exista uma associação entre implantes mamários - especificamente,

dispositivos texturizados - e ALCL, nenhuma relação causal foi documentada. Todos os casos, exceto dois de BIA-ALCL, ocorreram em associação com implantes de silicone texturizados [57,58], e esses relatos externos permanecem altamente questionáveis, pois esses pacientes tinham uma superfície desconhecida do implante ou uma situação em que o implante em questão foi trocado várias vezes por vários tipos de implantes parcialmente documentados que incluíam pelo menos um implante texturizado [60,61]. Em 2011, a Food and Drug Administration dos EUA publicou uma comunicação de segurança afirmando que “[mulheres] com implantes mamários podem ter um risco muito pequeno, mas aumentado, de desenvolver ALCL na cápsula cicatricial adjacente a um implante” [4].

Uma atualização mais recente de a Food and Drug Administration dos EUA publicada em 2016 mantém sua posição de que todos os implantes mamários, lisos e texturizados, têm uma garantia de segurança razoável e que a ALCL é uma doença muito rara [59]. Em resposta ao estudo epidemiológico publicado recentemente por Doren et al., Cobrindo a BIA-ALCL nos Estados Unidos, o Dr. Anand Deva pede aos leitores que reconheçam que os implantes de silicone texturizados continuam a ser responsáveis pelo risco avassalador e, portanto, devem fornecer uma sensação de orientação para futuras pesquisas sobre este tópico [62].

DOENÇA DO TECIDO CONJUNTO

Na década de 1980 e no início da década de 1990, foram publicados pela primeira vez relatos anedóticos de distúrbios do tecido conjuntivo em mulheres com implantes mamários. Até 2004, os dados de todos, exceto um estudo, concluíram por unanimidade que não há associação entre implantes mamários e doença do tecido conjuntivo (Tabela 2) [63-70].

Tabela 2: Estudos que investigam a associação potencial entre implantes mamários e doenças do tecido conjuntivo

Estudo	País	Tipo de Estudo	Amostra	Acompanhamento	Conclusão do estudo	Financiamento
Hennekens et al., 1996	United States	Retrospective cohort	10,830	N/A	Statistically significant increased risk of “other connective tissue disease” and borderline statistical significance for rheumatoid arthritis, Sjögren, dermatomyositis or polymyositis, or scleroderma	Independent
Tugwell et al., 2001	United States	Systematic review	N/A	N/A	No evidence to support association between silicone implants and CTD	Independent
Holmich et al., 2003	Denmark	Retrospective cohort	238	Not stated	No association between implant rupture and CTD	Information not found
Fryzek et al., 2007	Denmark	Retrospective cohort	2761	Not stated	Unrelated to the development of CTD	Independent
Holmich et al., 2007	Denmark	Literature review	N/A	N/A	No association between implant rupture and CTD	Authors were paid consultants to Allergan
Lipworth et al., 2011	United States	Editorial	N/A	N/A	Slightly elevated risk of self-reported combined CTD	Independent
Balk and Raman, 2016	United States	Systematic review	32 Studies	Not stated	Statistical associations for increased risk of lung cancer, rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, and Raynaud phenomenon compared to general population	Independent
Singh et al., 2017	United States	Retrospective cohort	55,279	5 yr	No increased risk of systemic disease	Industry-funded
Coroneos et al., 2018	United States	Prospective cohort	99,993	7 yr	Associated with increased risk of Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis, scleroderma	Independent
Wataid et al., 2018	Israel	Cross-sectional study	123,255	10 yr	Statistical association with any autoimmune/ rheumatic disorders, Sjögren, systemic sclerosis, sarcoidosis	Independent

N/A, not applicable; CTD, connective tissue disease.

Studies Investigating the Potential Association between Breast Implants and Connective Tissue Disease

Antes de relatórios recentes, a única descoberta de uma relação entre doença do tecido conjuntivo e implantes mamários veio de um grande estudo de coorte de profissionais de saúde publicado em 1996 [71]. Comparado a mulheres sem implantes mamários, as mulheres com implantes mamários tiveram um risco relativo de 1,24 (IC de 95 por cento, 1,08 a 1,41) para qualquer doença do tecido conjuntivo combinado autorreferida. Para distúrbios individuais do tecido conjuntivo, incluindo artrite reumatóide, polimiosite / dermatomiosite, esclerodermia e síndrome de Sjögren, o risco relativo de doença foi ligeiramente elevado, mas não mostrou significância estatística. Apenas 22,7% dos casos de doença auto-relatada do tecido conjuntivo foram confirmados nos prontuários médicos dos pacientes [72]. Evidências adicionais de supernotificação e vieses de diagnóstico também foram evidentes em um estudo da Coorte dos EUA que analisou a doença do tecido conjuntivo em 7234 mulheres nos Estados Unidos com implantes mamários [73]. Após o exame do prontuário médico pelos reumatologistas especialistas, apenas uma minoria de auto-relatos de doença do tecido conjuntivo foi declarada como "provável", e o risco relativo entre mulheres com implantes mamários não foi significativo para artrite reumatóide, esclerodermia, ou síndrome de Sjögren combinada quando comparada à população em geral.

Fryzek et al. [74] compararam 2761 mulheres dinamarquesas com implantes mamários a 8807 mulheres submetidas a mamoplastia redutora. Todos os resultados foram verificados e baseados em registros médicos cuidadosamente revisados. Após um tempo médio de acompanhamento de 13,4 anos, os autores concluíram que não houve aumento significativo na incidência de qualquer doença específica do tecido conjuntivo ou de qualquer doença do tecido conjuntivo combinada para mulheres com implantes mamários. Além disso, este estudo não confirmou nenhuma diferença entre as duas coortes referentes à incidência de fibromialgia. Embora autorreferido, Brinton et al. [73] também descobriram que mulheres com implantes mamários não apresentavam risco aumentado de desenvolver fibromialgia em comparação com aquelas submetidas a outros tipos de procedimentos de cirurgia plástica. Este estudo incluiu uma categoria de condições denominadas "outros distúrbios", para as quais eles relataram uma taxa de risco de 1,4 (IC95%, 0,8 a 2,6) antes de 1992 e 3,6 (IC95%, 1,9 a 7,0) no período seguinte. , um período marcado por litígios generalizados nos Estados Unidos, apoiando, assim, a alegação dos autores de que esses resultados foram amplamente atribuíveis ao viés de relatório entre os sujeitos.

Tradicionalmente, a ruptura do implante é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças do tecido conjuntivo em pacientes com implantes mamários. Dois estudos em larga escala publicados antes de 2007 confirmaram que a ruptura do implante não coloca os pacientes em risco aumentado de desenvolver doença do tecido conjuntivo [75,76]. Um estudo anterior mostrou um aumento na síndrome de Raynaud autorreferida em pacientes com ruptura isolada de implante extracapsular (OR, 4,2; IC 95%, 1,1 a 16,0) e "outra doença do tecido conjuntivo" (OR, 2,7; IC 95% 0,8 a 8,5). Neste estudo, os

Controvérsia sobre a Doença do Implante de Silicone Mamário: Uma revisão sistemática sobre o tema
autores não discerniram se o início dos sintomas ocorreu ou não antes do aumento da mama [77].

É importante reconhecer que, com base nas evidências apresentadas na época, o relatório do Institute of Medicine [41] 1999 não encontrou “evidências convincentes para tecido conjuntivo atípico ou doença reumática ou uma nova constelação de sinais e sintomas em mulheres com implantes mamários de silicone. Os autores deste relatório reconheceram que o estudo estava com pouca potência e, portanto, não teriam encontrado uma associação se existisse. Após esse relatório, Tugwell et al [69]. concluiu uma revisão sistemática a pedido de um painel nacional de ciências nomeado pelo Tribunal Federal dos EUA para ajudar na avaliação de testemunhos de especialistas que estavam sendo apresentados em processos movidos contra vários fabricantes de implantes mamários. Também não encontrou evidências de associação entre implantes mamários e doenças do tecido conjuntivo, desacreditando o testemunho de especialista apresentado.

Em maio de 2011, Lipworth et al. [78] publicou um artigo intitulado "Implantes mamários de silicone e doenças dos tecidos conjuntivos: sem associação", com o objetivo de esclarecer as alegações restantes sobre implantes mamários e doenças do tecido conjuntivo. É de notar que os autores deste editorial receberam consultores pagos dos fabricantes de implantes e concluíram que essas reivindicações eram um subproduto de "litígios sem precedentes sobre responsabilidade por produtos em larga escala", em vez de evidências científicas sólidas. Nele, eles citam 18 estudos de coorte em larga escala, 11 estudos de controle de caso e 13 metanálises independentes adicionais e revisões críticas, todas as quais refutam inequivocamente uma associação entre implantes mamários e doenças do tecido conjuntivo. Ele mostrou um pequeno risco aumentado de doenças auto-relatadas do tecido conjuntivo em mulheres com implantes mamários (risco relativo, 1,24; IC 95%, 1,08 a 1,41) [72].

Relatórios anteriores de análises de evidências de especialistas, incluindo um relatório do National Science Panel publicado em 1998 [79], o relatório do Institute of Medicine de 1999 [41] e uma revisão da US Food and Drug Administration de 2011 [4], apoiaram que não havia evidências de vincular implantes mamários de silicone a um aumento da incidência de doença do tecido conjuntivo. Eles reconheceram que havia limitações para as evidências existentes e mais investigação foi justificada. Artigo de 2017 discutido anteriormente [52] relataram que, depois de analisar 55.279 mulheres com implantes mamários, durante um período de acompanhamento de 5 anos, os implantes preenchidos com gel de silicone não apresentaram risco aumentado de qualquer doença do tecido conjuntivo em comparação com as normas nacionais ou aquelas com implantes salinos. É importante destacar que os dados apresentados neste estudo representam a análise interina dos dados coletados prospectivamente, os mesmos dados analisados por Coroneos et al.[12] e foram publicados 4 meses após a disponibilização pública dos dados finais. Além disso, todos os casos relatados

Controvérsia sobre a Doença do Implante de Silicone Mamário: Uma revisão sistemática sobre o tema

de eventos adversos foram confirmados com o médico responsável pelo diagnóstico, para evitar diagnósticos imprecisos com base apenas nos sintomas relatados pelo paciente.

Recentemente, o estudo epidemiológico maior e mais abrangente sobre segurança do paciente e resultados específicos de implantes para implantes mamários na literatura foi publicado por Coroneos et al. [12] Em sua análise prospectiva de quase 100.000 pacientes durante um período de acompanhamento de 7 anos, os autores descobriram que havia vários distúrbios do tecido conjuntivo cujos diagnósticos excederam o dobro do da população em geral, conclusões contraditórias à análise interina discutida acima. Estes incluíam pacientes Mentor com síndrome de Sjögren (taxa de incidência padronizada, 8,14; IC 95%, 6,24 a 10,44), esclerodermia (taxa de incidência padronizada, 7,00; IC 95%, 5,12 a 9,34) e artrite reumatóide (taxa de incidência padronizada, 5,96; IC de 95 por cento, 5,35 a 6,62). Além disso, mostrou um risco aumentado de desenvolver esclerose múltipla e miosite, embora ambos com taxas inferiores a duas vezes a da população em geral. Os dados dos implantes Allergan tiveram um período de acompanhamento de 7 anos, foram baseados em diagnósticos confirmados pelo médico, e teve uma excelente taxa de acompanhamento. As pacientes submetidas à revisão da reconstrução mamária prévia com implantes Allergan apresentaram taxas de incidência superiores a 2,0 para esclerodermia, síndrome de Sjögren e dermatomiosite e polimiosite após 7 anos de seguimento. Por fim, Coroneos et al. relataram 500 eventos auto-imunes na coorte de implantes de silicone em comparação com cinco eventos naqueles com dispositivos salinos. Os autores deste relatório destacam que, embora os dados do Mentor tenham sido relatados pelo paciente, em oposição aos dados do Allergan, confirmados por um médico, os cirurgiões plásticos devem estar cientes de que os pacientes podem se reportar à clínica com sintomas que devem ser encaminhados para avaliação por um médico reumatologista [31,80].

Em resposta à mania da mídia que se seguiu à publicação do artigo de Coroneos et al. [12], a Food and Drug Administration dos EUA divulgou uma declaração para abordar os achados discutidos acima. Nele, eles pedem ao público e aos prestadores de serviços de saúde que vejam suas conclusões com cautela, pois o estudo apresenta grandes deficiências. Embora a análise dos autores tenha sido sólida, o processo utilizado para a coleta de dados foi elaborado pelos fabricantes de implantes, e não sem inconsistência e viés, conclusões reconhecidas por Coroneos et al. e em um editorial publicado recentemente por Colwell e Mehrara [81]. Binita Ashar, MD, lembra aos leitores que a evidência atual "não demonstra conclusivamente uma associação" e que "é necessária mais avaliação" [82]. O editorial de Colwell et al. também destaca que os autores analisam um grupo muito menor de pacientes (<34.000 versus 99.993) por 7 anos, apesar de preocupações com dados anteriores de mau acompanhamento e problemas com a aquisição de dados.

SAÚDE MENTAL

Os cirurgiões plásticos devem considerar como nosso trabalho afeta o bem-estar psiquiátrico dos pacientes. Breiting et al. [18] constataram que mulheres com implantes mamários apresentaram maior taxa autorreferida de uso de medicamentos psicotrópicos, incluindo antidepressivos e ansiolíticos. Apesar de não serem diagnósticos, eles concluíram que, apesar de não haver associação entre implantes mamários e depressão, o aumento do uso desses medicamentos justifica uma investigação mais aprofundada sobre como o implante mamário afeta a psicopatologia [31].

Coroneos et al. [12] não encontraram associação entre implantes mamários e a taxa de suicídio nos Estados Unidos; essa conclusão se opunha à da literatura anterior [82-85]. Essas conclusões foram destacadas na publicação de 2017 por Singh et al. [52] afirmando que a taxa de suicídio (10,6 eventos por 100.000 pessoas / ano) não foi significativamente maior que a da norma nacional. Embora a literatura anterior apoiasse uma associação, ainda não estava claro se representava ou não umnexo de causalidade ou se era secundário a um aumento da prevalência da psicopatologia subjacente anterior [86]. Essa relação pode refletir outros fatores subjacentes importantes, incluindo status socioeconômico, auto-estima, sofrimento psicológico e psicoterapia entre indivíduos em tratamento com implantes mamários [31]. Isso é destacado no estudo de mortalidade de implantes mamários dinamarquês,⁵⁰ que mostrou que mulheres submetidas a implante cosmético de mama tinham maior prevalência de hospitalização anterior por doença psiquiátrica em comparação com aquelas submetidas a mamoplastia redutora e outros tipos de cirurgia estética.

DOENÇA NEUROLÓGICA

No início dos anos 90, vários relatos de casos e séries de casos descreveram pacientes com implantes mamários de silicone que posteriormente desenvolveram vários sintomas ou distúrbios neurológicos. Essas condições incluíam esclerose múltipla, "síndrome do tipo esclerose múltipla", neuropatias motoras e periféricas e "síndrome da doença neurológica atípica". Em resposta a esses relatórios, três grandes estudos de coorte de base populacional [87-89] examinaram a possível associação entre implantes mamários e condições neurológicas foram realizadas. Os resultados de todos falharam ao relatar uma associação entre esses dispositivos e as condições mencionadas acima [13]. Logo depois, a Academia Americana de Neurologia publicou uma declaração [90] explicando que as alegações feitas em relatórios de casos anteriores eram insuficientes para estabelecer uma relação causal devido à natureza metodologicamente incorreta desses relatórios. Até onde sabemos, nenhuma evidência epidemiológica emergiu desde McLaughlin et al. chegou a essa conclusão em 2007.

EFEITOS DE DESCENDÊNCIA

Relatos de casos iniciais de resultados adversos isolados de saúde em crianças nascidas de mães com implantes mamários de silicone foram publicados em meados dos anos 90. Tais

Controvérsia sobre a Doença do Implante de Silicose Mamário: Uma revisão sistemática sobre o tema

condições incluíam dificuldade em engolir, irritabilidade, erupções cutâneas inespecíficas e fadiga, entre outros sintomas [91-96]. Esses estudos não tinham um grupo controle; além disso, havia aparente viés de seleção, pois muitas dessas crianças nasceram de famílias com histórico de esclerodermia e dismotilidade esofágica.

Até o momento, quatro estudos epidemiológicos em larga escala analisaram os resultados de saúde de crianças nascidas de mães com implantes mamários de silicone, e concluíram que não há evidências que sugiram uma relação causal (Tabela 3). O primeiro desses artigos, escrito por Kjølner et al. [97], compararam 939 crianças nascidas de mulheres com implantes mamários de silicone a 3906 filhos de mães que foram submetidas a cirurgia de redução de mama entre 1977 e 1992. Após um acompanhamento médio de 5,5 anos, eles observaram uma taxa maior do que o esperado de distúrbios esofágicos em crianças nascidas de mulheres com implantes mamários em comparação com a população em geral. No entanto, esse excesso também foi observado naqueles que foram submetidos à cirurgia de redução de mama e nas crianças nascidas antes da cirurgia de implante mamário de sua mãe. Em um estudo de acompanhamento [98], eles observaram taxas mais altas do que o esperado de distúrbios esofágicos para crianças nascidas antes (razão observada para o esperado, 2,0; IC95%, 1,3 a 2,8), mas não depois (razão observada para o esperado, 1,3; IC95%, 0,5 a 2,9) cirurgia de implante mamário materno, com excesso semelhante observado antes (razão observada para o esperado, 2,1; IC95 por cento, 0,5 a 2,9) e depois (razão observada para o esperado, 1,6; IC 95%, 1,1 a 2,3) cirurgia de redução de mama. Não foi observado excesso de doença reumática. Por fim, eles concluíram que qualquer risco aumentado observado de resultados adversos à saúde parece não estar relacionado aos implantes mamários, pois esses resultados são evidentes em crianças nascidas antes e após a cirurgia de implante mamário e em crianças nascidas para controlar mães submetidas a cirurgia de redução mamária [99]. O quarto e último estudo realizado na Finlândia por Hemminki et al. [100], que procurou avaliar os resultados de saúde perinatais em bebês nascidos de mães com implantes mamários de silicone, sofria de importantes falhas metodológicas que incluíam controles inadequados e variáveis de confusão.

Tabela 3: Resultados de saúde na prole de receptores de implantes

Estudo	País	Tipo de Estudo	Amostra	Acompanhamento	Conclusão do estudo	Financiamento
Kjølner et al., 1998	Denmark	Retrospective cohort	939 children	Not stated	No increased risk of esophageal disorders or other illness in offspring	Industry-funded
Kjølner et al., 2002	Denmark	Retrospective cohort	2854 children	Not stated	Risk of malformations not significantly higher for women with breast implants	Industry-funded
Signorello et al., 2001	Sweden	Retrospective cohort	5874 children	Not stated	Rates of adverse birth outcomes no different to children born before or after implant surgery	Industry-funded
Hemminki et al., 2004	Finland	Retrospective cohort	Not stated	Not stated	Pregnancy and infant health are considerations for mothers with implants; methodologically flawed study	Information not found

Studies Investigating the Potential Association between Health Outcomes in Offspring of Implant Recipients

Além disso, as mulheres com implantes mamários após o aumento se preocupam com a capacidade de amamentar com segurança os filhos após a cirurgia. Em um estudo que analisou 5736 nascidos vivos após o aumento do peito, 79,4% das mulheres amamentaram pelo menos uma criança, com a complicação mais comum sendo a produção insuficiente de leite em 20% dos casos, número que espelha de perto o da população em geral [101,102].

CONCLUSIONS

O objetivo deste artigo de Tópico Especial é apresentar o estado atual das evidências científicas relacionadas à segurança dos implantes mamários de silicone. É responsabilidade de todos os médicos, especialmente cirurgiões plásticos, sempre colocar a segurança do paciente em primeiro lugar e autoavaliar criticamente nossas práticas e os parceiros do setor que atendem nossos pacientes. Os médicos devem estar familiarizados com o idioma exato usado pelos fabricantes de implantes nas bulas dos dispositivos que explicam os riscos potenciais associados a esses dispositivos. Não fazer isso garante um processo inadequado de consentimento informado.

Poucos dispositivos médicos passaram pelo grau de escrutínio e especulação dos implantes mamários de silicone. No estado atual, existem evidências esmagadoras para apoiar a segurança dos implantes mamários de silicone. Por fim, a decisão de obter, manter ou remover os implantes mamários é a escolha do paciente. Se uma paciente optar por remover os implantes mamários, é importante encontrar um cirurgião plástico certificado pela placa com experiência em cirurgia de mama. Se um paciente optar por remover os implantes, deve considerar remover toda a cápsula, a menos que a cápsula posterior seja aderente à parede torácica, o que pode aumentar o risco de pneumotórax. Nos casos de ALCL ou ruptura de implantes com cápsula calcificada espessa, é necessária uma capsulectomia total.

Os estudos em andamento são fortemente incentivados em todas essas áreas, desde a detecção do câncer até as causas de doenças auto-imunes, enquanto nos esforçamos para melhorar a segurança do paciente, a conscientização e a educação do paciente. Até onde sabemos, até o momento, não existem estudos concretos ou baseados em evidências ou dados revisados por pares sobre a formação de uma nova síndrome: a doença do implante de silicone.

REFERENCES

1. Statistics from the National Plastic Surgery Data Bank. *Aesthetic Surg J.* 2017; 37 (Suppl 2): 1–29.
2. Calobrace MB, Capizzi PJ. The biology and evolution of cohesive gel and modeled implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134 (Suppl): 6S-11S.
3. Maxwell GP, Gabriel A. Breast implant design. *Gland Surg.* 2017; 6: 148–153.
4. US Food and Drug Administration; Center for Devices and Radiological Health. FDA update on the safety of breast implants filled with silicone gel. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm260090.pdf>. Accessed December 15, 2018.
5. Nanayakkara PW, by Blok CJ. Silicone gel breast implants: what we know about safety after all these years. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 199–200.
6. Stevens GT, Calobrace MB, Alizadeh K, Zeidler KR, Harrington JL, d'Incelli RC. Ten-year data on the study of round and molded breast implants, approved by the Food and Drug Administration of Sientra, with cohesive silicone gel. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141 (Round and Sientra XXX cohesive gel implants): 7S - 19S.
7. Hammond DC, Canady JW, Love TR, Wixtrom RN, Caplin DA. Mentor Contour Profile gel implants: clinical results at age 10. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140: 1142-1150.
8. Spear SL, Murphy DK; Clinical Study Group of the Allergan silicone breast implant from the USA. Natrelle silicone round breast implants: main results of the study at age 10. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133: 1354–1361.
9. Stevens WG, Harrington J, Alizadeh K, Broadway D, Zeidler K, Godinez TB. Eight-year follow-up data from the clinical trial in the USA for round and molded implants approved by Sientra's Fient with high strength cohesive silicone gel. *Aesthet Surg J.* 2015; 35 (Suppl 1): S3-10.
10. Cunningham B, McCue J. Safety and effectiveness of Mentor MemoryGel implants at age 6. *Surg Plast Surg.* 2009; 33: 440–444.
11. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134 (Suppl): 12S - 17S.
12. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC II, Butler CE, Clemens MW. Post-approval studies of FDA breast implants in the USA: long-term results in 99,993 patients. *Ann Surg.* 2019; 269: 30–36.
13. McLaughlin JK, Lipworth L, Murphy DK, Walker PS. The safety of breast implants filled with silicone gel: a review of epidemiological evidence. *Ann Plast Surg.* 2007; 59: 569-580.
14. Beirado FF III, Rohrich RJ, Sykes JM. Taking evidence-based plastic surgery to the next level: Report from the second summit on evidence-based plastic surgery. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013; 15: 314-320.
15. Thoma A, Kaur MN, Hong CJ, Li YK. Methodological guide for the adoption of new aesthetic surgical innovations. *Aesthet Surg J.* 2015; 35: 308–318.
16. Duvic M, Moore D, Menter A, Vonderheid EC. Cutaneous T-cell lymphoma associated with silicone breast implants. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 939–942.
17. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implantation: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135: 713–720.
18. Breiting VB, Hölmich LR, Brandt B and others. Long-term health status of Danish women with silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 217–226; discussion 227–228.
19. Brinton LA, Malone KE, Coates RJ, et al. Breast enlargement and reduction: results of a breast cancer case-control study. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 97: 269-275.
20. Brinton LA, Lubin JH, Burich MC, Colton T, Brown SL, Hoover RN. Breast cancer after breast augmentation (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 819–827.
21. Brinton LA, Lubin JH, Burich MC, Colton T, Brown SL, Hoover RN. Risk of cancer in places other than the breast after breast augmentation. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 248–256.
22. Bryant H, Brasher P. Breast implants and breast cancer: Reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1535-1539.

23. Deapen DM, Bernstein L., Brody GS. Are breast implants anticarcinogenic? A 14-year follow-up from the Los Angeles Study. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99: 1346–1353.
24. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, Beard CM, Woods JE, Melton LJ III. Risk of connective tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1697-1702.
25. Kern KA, Flannery JT, Kuehn PG. Carcinogenic potential of silicone breast implants: a state study in Connecticut. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100: 737-747; discussion 748-749.
26. Fonseca, Cristiane Costa, et al. "Breast hypertrophy, reduction mammoplasty, and body image." *Aesthetic surgery journal* 38.9 (2018): 972-979.
27. Friis S., Hölmich LM, McLaughlin JK, et al. Cancer risk among Danish women with cosmetic breast implants. *Int J Cancer* 2006; 118: 998–1003.
28. Pukkala E, Boice JD, Hovi SL, et al. Incidence of breast cancer and other cancers among Finnish women with cosmetic breast implants, 1970–1999. *J Long Term Eff Med Implants* 2002; 12: 271–279.
29. McLaughlin JK, Lipworth L, Fryzek JP, Ye W, Tarone RE, Nyren O. Long-term cancer risk among Swedish women with cosmetic breast implants: an update from a national study. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 557-560.
30. Brisson J., Holowaty EJ, Villeneuve PJ, et al. Incidence of cancer in a cohort of women from Ontario and Quebec with bilateral breast augmentation. *Int J Cancer* 2006; 118: 2854–2862.
31. Balk EM, Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 527-528.
32. Malone KE, Stanford JL, Daling JR, Voigt LF. Implants and breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 1365.
33. Park AJ, RJ black, Sarhadi NS, Chetty U, Watson AC. Breast implants filled with silicone gel and connective tissue diseases. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 101: 261–268.
34. McLaughlin JK, Nyrén O, Blot WJ, et al. Cancer risk among women with cosmetic breast implants: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 156-158.
35. European Committee for Quality Assurance and Medical Devices in Plastic Surgery. Consensus statement on breast implants 23-6-2000. April 16, 2000. Article presented at: European Committee on Quality Assurance (EQUAM). Tel-Aviv, Israel: 4th Consensus Statement.
36. International Cancer Research Agency Working Group for Assessment of Carcinogenic Risks in Humans. Surgical implants and other foreign bodies, nº 74. 1999. Lyon, France; International Cancer Research Agency.
37. National Institutes of Health. Breast implants: Research status at the National Institutes of Health. 2005 Bethesda, Md: National Institutes of Health; . Available at: <https://permanent.access.gpo.gov/lps87130/rev305BreastImplantsReport.pdf>. Accessed December 12, 2018.
38. Lipworth L, Tarone RE, Friis S, et al. Cancer among Scandinavian women with cosmetic breast implants: a joint long-term follow-up study. *Int J Cancer* 2009; 124: 490–493.
39. Noels EC, Lapid O, Lindeman JH, Bastiaannet E. Breast implants and the risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Aesthet Surg J.* 2015; 35: 55–62.
40. Deapen D. Breast implants and breast cancer: A review of incidence, detection, mortality and survival. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120 (Suppl 1): 70S-80S.
41. Ferreira Amorim, Renata Bites, et al. "Effectiveness of the Brazilian Public Health Policy for Mammographic Screening After the Age of 50 Years." *JOURNAL OF WOMENS HEALTH.* Vol. 28. No. 6. 140 HUGUENOT STREET, 3RD FL, NEW ROCHELLE, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT, INC, 2019.
42. Deapen DM, Hirsch EM, Brody GS. Cancer risk among Los Angeles women with cosmetic breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119: 1987–1992.
43. Brinton LA. The list of silicone breast implants and cancer in other locations. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120 (Suppl 1): 94S-102S.
44. Kjølner K, Hölmich LR, Fryzek JP, et al. Characteristics of women with cosmetic breast implants compared to women with other types of cosmetic surgery and population-based controls in Denmark. *Ann Plast Surg.* 2003; 50: 6–12.
45. Cook LS, Daling JR, Voigt LF, et al. Characteristics of women with and without breast augmentation. *JAMA* 1997; 277: 1612-1617.

46. Brinton LA, Brown SL, Colton T, Burich MC, Lubin J. Characteristics of a population of women with breast implants compared to women seeking other types of plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 919–927; discussion 928–929.
47. Fryzek JP, Weiderpass E, Signorello LB, et al. Characteristics of women with breast augmentation plastic surgery compared to breast reduction surgery patients and women in the general population of Sweden. *Ann Plast Surg.* 2000; 45: 349–356.
48. McLaughlin JK, Lipworth L. Brain cancer and cosmetic breast implants: A review of epidemiological evidence. *Ann Plast Surg.* 2004; 52: 115–117.
49. Brinton LA, Lubin JH, Murray MC, Colton T, Hoover RN. Mortality rates in patients with breast augmentation: an update. *Epidemiology* 2006; 17: 162–169.
50. Jacobsen PH, Hölmich LR, McLaughlin JK, et al. Mortality and suicide among Danish women with cosmetic breast implants. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2450–2455.
51. Villeneuve PJ, Holowaty EJ, Brisson J, et al. Mortality among Canadian women with cosmetic breast implants. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 334–341.
52. Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-year safety data for more than 55,000 patients after breast implantation: Comparison of rare adverse event rates with silicone implants versus national standards and saline implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140: 666–679.
53. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implantation: a systematic review. *JAMA Surg.* 2017; 152: 1161–1168.
54. Rupani A, Frame JD, Kamel D. Lymphomas associated with breast implants: A literature review. *Aesthet Surg J.* 2015; 35: 533–544.
55. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma near a breast implant filled with saline. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100: 554–555.
56. Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136: 553e–554e.
57. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, et al. Global adverse event reports from ALCL associated with breast implants: an international review of 40 databases of government officials. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139: 1029–1039.
58. US Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implant (BIA-ALCL). Available at: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>. Accessed August 26, 2018.
59. Correia-Sá, Inês, et al. "Predictors of satisfaction in patient with silicone breast implants and its association with drug intake habits." *Acta Chirurgica Belgica* 117.2 (2017): 89–98.
60. Largent J, Oefelein M, Kaplan HM, Okerson T, Boyle P. Risk of lymphoma in women with breast implants: Analysis of clinical studies. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21: 274–280.
61. Lazzeri D., Agostini T., Giannotti G. et al. Anaplastic lymphoma of the null type Anaplastic lymphoma of large cells, kinase-negative, appearing in a silicone breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127: 159e to 162e.
62. Deva AK. Discussion: North American epidemiology of anaplastic large cell lymphoma associated with breast implantation. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139: 1051–1052.
63. Lipworth L., Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of epidemiological evidence. *Ann Plast Surg.* 2004; 52: 598–601.
64. Blackburn WD Jr., Everson MP. Silicone-associated rheumatic disease: an unsupported myth. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99: 1362–1367.
65. Downing D. Silicone gel breast implants: UK Independent Review Group report. *J Nutr Environ Med.* 1998.
66. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyzes of the relationship between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. *N Engl J Med.* 2000; 342: 781–790.
67. Lamm SH. Silicone breast implants, breast cancer and specific connective tissue diseases: a systematic review of data in the epidemiological literature. *Int J Toxicol.* 1998; 17: 497–527.
68. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiological review. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 744–756.

69. Tugwell P, Wells G., Peterson J. et al. Do silicone breast implants cause rheumatological disorders? A systematic review for a national science panel appointed by the court. *Rheum arthritis*. 2001; 44: 2477-2484.
70. Wong O. A critical assessment of the relationship between silicone breast implants and connective tissue diseases. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996; 23: 74–85.
71. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, et al. Self-reported breast implants and connective tissue diseases in healthcare professionals: a retrospective cohort study. *JAMA* 1996; 275: 616–621.
72. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Comparison of self-reported diagnosis of connective tissue disease with medical records in female health professionals: The Women's Health Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 652-660.
73. Brinton LA, Buckley LM, Dvorkina O, et al. Risk of connective tissue disorders in patients with breast implants. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 619–627.
74. Fryzek JP, Holmich L., McLaughlin JK, et al. A national study of connective tissue diseases and other rheumatic conditions among Danish women with long-term aesthetic breast implantation. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 374–379.
75. Hölmich LR, Kjølner K, Fryzek JP, et al. Self-reported diseases and symptoms due to rupture status among unselected Danish women with silicone silicone implants. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 111: 723-732; discussion 733-734.
76. Hölmich LR, Lipworth L, McLaughlin JK, Friis S. Breast implant rupture and connective tissue disease: A literature review. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120 (Suppl 1): 62S-69S.
77. Brown SL, Pennello G, Berg WA, Soo MS, Middleton MS. Rupture of silicone gel breast implant, extracapsular silicone and health status in a population of women. *J. Rheumatol*. 2001; 28: 996–1003.
78. Lipworth L, Holmich LR, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: No association. *Semin Immunopathol*. 2011; 33: 287–294.
79. Diamond B, Hulka BS, Kerkvliet N, Tugwell P. Silicone breast implants for connective tissue diseases and immune dysfunction: a report by a national science panel to the honorable coordinator Sam C. Pointer Jr. of the federal judge of breast implants Multi-district litigation. *Fed J Sci*. 1998.
80. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, et al. Silicone breast implants and risk of autoimmune / rheumatic diseases: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018; 47: 1846-1854.
81. Colwell AS, Mehrara B. Editorial: Post-approval studies of US FDA breast implants: long-term results in 99,993 patients. *Ann Surg*. 2019; 269: 39–40.
82. Ashar B. Statement by Binita Ashar, MD, from the FDA Center for Devices and Radiological Health, on the agency's commitment to studying the safety of breast implants. Available at: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620589.htm?utm_campaign=09142018_Statement_FDA+Statement+on+agency's+commitment+to+studying+breast+implant+safety&utm93208A05&downloads. Accessed November 18, 2018.
83. Lipworth L., Nyren O, Y W, Fryzek JP, Tarone RE, McLaughlin JK. Excessive suicide mortality and other external causes of death among women with cosmetic breast implants. *Ann Plast Surg*. 2007; 59: 119–123; discussion 124-125.
84. Brinton LA, Lubin JH, Burich MC, Colton T, Hoover RN. Mortality in patients with breast augmentation. *Epidemiology* 2001; 12: 321–326.
85. Pukkala E, Kulmala I, Hovi SL, et al. Causes of death among Finnish women with cosmetic breast implants, 1971–2001. *Ann Plast Surg*. 2003; 51: 339–342; discussion 343-344.
86. McLaughlin JK, Lipworth L., Tarone RE. Suicide among women with cosmetic breast implants: a review of epidemiological evidence. *J Long Term Eff Med Implants* 2003; 13: 445–450.
87. Neto, Miguel Sabino, et al. "Quality of life and self-esteem after breast asymmetry surgery." *Aesthetic surgery journal* 27.6 (2007): 616-621.
88. Winther JF, Bach FW, Friis S, et al. Neurological disease in women with breast implants. *Neurology* 1998; 50: 951–955.
89. Winther JF, Friis S, Bach FW, et al. Neurological disease among women with silicone breast implants in Denmark. *Acta Neurol Scand*. 2001; 103: 93–96.
90. Ferguson JH. Silicone breast implants and neurological disorders: Report from the American Academy of Neurology Practice Committee. *Neurology* 1997; 48: 1504–1507.

91. Levine JJ, Ilowite NT. Esophageal disease similar to scleroderma in children breastfed by mothers with silicone breast implants. *JAMA* 1994; 271: 213-216.
92. Levine JJ, Trachtman H, Gold DM, Pettei MJ. Esophageal dysmotility in children breastfed by mothers with silicone breast implants: long-term follow-up and response to treatment. *Dig Dis Sci*. 1996; 41: 1600–1603.
93. Levine JJ, Lin HC, Rowley M, Cook A, Teuber SS, Ilowite NT. Lack of expression of autoantibodies in children born to mothers with silicone breast implants. *Pediatrics* 1996; 97: 243-245.
94. Teuber SS, Gershwin ME. Autoantibodies and clinical rheumatic complaints in two children of women with silicone gel breast implants. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994; 103: 105-108.
95. Levine JJ, Ilowite NT, Pettei MJ, Trachtman H. Increased urinary excretion of NO₃ (-) + NO₂- and neopterin in children breastfed by mothers with silicone breast implants: Evidence for macrophage activation. *J. Rheumatol*. 1996; 23: 1083-1087.
96. Gedalia A, Cuellar M, Espinoza L. Skin rash and anti-Ro / SS-A antibodies in a mother's baby with silicone breast implants. *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 17: 374-370.
97. Bastos, Erika M., et al. "Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants." *Aesthetic plastic surgery* 31.5 (2007): 559-565.
98. Kjølner K, Friis S, Signorello LB, et al. Health outcomes in children of Danish mothers with cosmetic breast implants. *Ann Plast Surg*. 2002; 48: 238-245.
99. Signorello LB, Fryzek JP, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyrén O. Health risk to children after cosmetic breast implant in Sweden. *Ann Plast Surg*. 2001; 46: 279–286.
100. Hemminki E, Hovi SL, Sevón T, Asko-Seljavaara S. Births and perinatal health of babies among women who had a silicone breast implant in Finland, 1967–2000. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 1135-1140.
101. Jewell M, Edwards MC, Murphy DK, Schumacher A. Lactation results in over 3,500 women after primary augmentation: 5-year data from the follow-up breast implant study. *Aesthetic Surg J.E-* published before printing on August 27, 2018. doi: 10.1093 / asj / sjy221.
102. Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, Miranda RN. How to diagnose and treat anaplastic large cell lymphoma associated with breast implantation. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 141: 586e-599e.